

THESIS

MUNICH

1963

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG
VON 5-JOD-2-DESOXYURIDIN (IDU)
AUF DIE EXPERIMENTELLE
KERATITIS HERPETICA

Jutta Tauschinsky

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153505_0023

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE WIRKUNG
VON 5-JOD-2-DESOXYURIDIN (IDU)
AUF DIE EXPERIMENTELLE KERATITIS HERPETICA

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Jutta Tauschinsky
aus Bayreuth

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. H.J. KÜCHLE
Mitberichterstatter: Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER
Dekan: Professor Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 11.6.63

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I.	Einleitung und Fragestellung	5
II.	Methodik	6
III.	Untersuchungsergebnisse und ihre Beurteilung	9
	a) Verträglichkeitsversuche	9
	b) Wirksamkeitsversuche	9
IV.	Vergleichende Besprechung der Ergebnisse	27
V.	Zusammenfassung	28
VI.	Schrifttumsübersicht	30

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

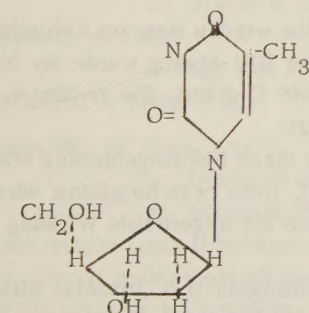
Die Keratitis herpetica, die in den letzten Jahren an Häufigkeit zugenommen hat, ist eine ernste Augenerkrankung, die zu einer bleibenden hochgradigen Beeinträchtigung des Sehvermögens führen kann. Deshalb ist man seit langem auf der Suche nach einem antiviralen Agens, um auch hier, in ähnlicher Weise wie bei den bakteriell bedingten Erkrankungen durch die Antibiotica und Sulfonamide eine elective gegen den Erreger gerichtete Therapie betreiben zu können.

Bisher musste man bei dieser Viruserkrankung die Erreger durch physikalische Massnahmen oder chemische Agentien im Hornhautgewebe vernichten oder sich auf eine rein symptomatische Therapie oft unbefriedigender Wirkung beschränken.

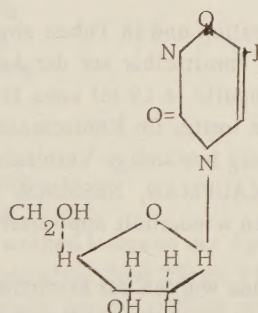
Dies erklärt die grosse Zahl der angegebenen Behandlungsmethoden.

Neben der lokalen Anwendung von Verbindungen wie Äther, Alkohol, Äthyljodid, Milchsäure, Zinksulfat, Silber-, Chininverbindungen u. a. spielen oral und peroral angewandte Pharmaka, wie Sulfonamide, Antibiotica, Hormone und Vitamine eine Rolle. Man versuchte auch eine Umstimmungstherapie durch Fieberkurven, Eigenblut-, Milch- u. a. Injektionen. Eine Gewebetherapie nach Filatow sowie physikalische Massnahmen, wie z. B. Röntgen- und UV-Strahlungen wurden empfohlen. Unter den das Virus zerstörenden Massnahmen sind heute besonders die Dampfkauterisation nach WESSELY und die Abrasio corneae mit Jodtinktur, Aether jodatus oder Zinksulfat üblich.

Kürzlich haben nun KAUFMAN, NESBURN und MALONEY erstmals über eine Substanz berichtet, die wirksam in die Virussyntese eingreift und damit das Viruswachstum hemmt ohne den Wirtsorganismus zu schädigen. Es handelt sich um einen Abkömmling des Thymindesoxyribosids, das Joduracildesoxyribosid (IDU).



Thymindesoxyribosid



5-Jod-2-Desoxyuridin

Thymindesoxyribosid ist der merkmalsprägende Baustein der Virusdesoxyribonucleinsäure (= Virus-DNS), dem Grundmaterial der Virussyntese. Da das Virus über keinen eigenen Stoffwechsel verfügt, benötigt es zu seiner Synthese den Fermentapparat der Wirtszelle. Ist eine Zelle mit Herpes-simplex-Virus infiziert, so pro-

duziert sie nur noch dieses Grundmaterial. Durch eine Blockierung der Neusynthese der Virus-DNS wird das Viruswachstum unterdrückt. Dies ist durch IDU möglich. Wird nämlich der vom Virus befallenen Zelle IDU angeboten, so baut sie dieses auf Grund seiner strukturellen Ähnlichkeit an Stelle des Thymindesoxyribosids in das Molekül der Virus-DNS ein. Auf diese Weise kommt es zu einer fehlerhaften Virussyntese mit in ihrer Vermehrungsfähigkeit stark beeinträchtigten Viren.

Dieser von KAUFMAN, NESBURN und MALONEY erörterte Chemismus der IDU-Wirkung, der hier nur kurz angedeutet wurde, ist von THIEL und WACKER in weiteren Einzelheiten dargelegt worden.

KAUFMAN, NESBURN und MALONEY untersuchten IDU hinsichtlich seiner Wirksamkeit zunächst beim tierexperimentellen Herpes corneae des Kaninchens und kamen dabei zu bemerkenswert guten Ergebnissen, die durch weitere Untersuchungen von CORWIN, OKUMOTO, THYGESON und JAWETZ bestätigt werden konnten.

Die bisher vorliegenden Beobachtungen gaben Veranlassung, weitere eigene Versuche in dieser Richtung vorzunehmen.

II. METHODIK

Die eigenen Versuche wurden an 71 etwa 12 Monate alten Kaninchen beiderlei Geschlechts von einem Gewicht zwischen 2300 und 3000 g durchgeführt. IDU wurde als Trockensubstanz (Ampullen zu jeweils 10 mg) von den Farbwerken Hoechst und in Salbenform von der Firma Winzer, Konstanz, zur Verfügung gestellt.

Die Trockenampullen und in Tuben abgefüllte Salbe wurden stets im Kühlschrank aufbewahrt. Erst unmittelbar vor der Anwendung der IDU-Lösung wurde der Inhalt einer Trockenampulle in 10 ml aqua bidest. von 30° C gelöst. Die fertige 0,1%ige Lösung wurde weiter im Kühlschrank aufbewahrt.

Da IDU eine wenig beständige Verbindung ist, die durch Dehalogenierung schnell abgebaut wird (KAUFMAN, NESBURN, MALONEY), muss es in möglichst kürzeren Zeitabständen wiederholt appliziert werden, um die angestrebte Wirkung zu entfalten.

Aus diesem Grunde wurden zur Ermittlung einer günstigen, d.h. optimal wirksamen Applikationsweise verschiedene Behandlungs-Modus erprobt:

Modus I: Die Tiere erhielten je einen Tropfen einer frisch bereiteten 0,1%igen IDU-Lösung tagsüber in 1-stündigem, nachts in 2-stündigem Abstand in den Bindehautsack des rechten Auges. Das linke Auge blieb zum Vergleich unbehandelt oder wurde mit physiologischer Kochsalzlösung getropft.

Modus II: Zu Behandlungsbeginn während der ersten 5 Minuten jede Minute, dann

alle 30 Minuten einen Tropfen 0,1%ige IDU-Lösung von 8 bis 21 Uhr in den rechten Bindehautsack, nachts keine Behandlung, links physiologische Kochsalzlösung oder unbehandelt.

Modus III: Die Augen wurden zunächst durch zwei- bis dreimaliges Eintropfen einer 2%igen Corneacainlösung anästhesiert. Mittels Tuberkulinspritze und feinsten Kanüle erhielten die Tiere dann rechts 1 ml 0,1%ige IDU-Lösung subconjunctival, einige Tiere links zur Kontrolle physiologische Kochsalzlösung. Dabei wurden je 0,5 ml nahe dem oberen und unteren Hornhautumfang unter die Conjunctiva gespritzt und die Injektion meist nach 2 bis 3 Tagen wiederholt.

Modus IV: Nach Anästhesie wie bei Modus III intracorneale Injektion ebenfalls mittels Tuberkulinspritze und feinsten Kanüle. Die Nadel wurde am oberen Limbus-Umfang möglichst tangential in die Cornea eingestochen und dann am rechten Auge 0,1%ige IDU-Lösung, links physiologische Kochsalzlösung injiziert. Die jeweils eingespritzte Menge betrug 0,1 - 0,2 ml. In mehreren Fällen wurde die Injektion nach 3 bis 5 Tagen wiederholt.

Modus V: Die Tiere erhielten 5 mal tgl. in 2 1/2-stündigem Abstand, ein ca. 1,5 cm langes Stück 0,1%ige IDU-Salbe in den Conjunctivalsack des rechten Auges. Die Lider wurden so lange verschlossen gehalten, bis die Salbe sich verteilt hatte. Das linke Auge blieb unbehandelt.

Verträglichkeitsversuche

Zunächst wurde IDU hinsichtlich seiner Verträglichkeit an 20 gesunden Kaninchen in folgenden Applikationsformen untersucht:

1. Modus I, 4 Tiere,

- a) frische 0,1%ige Lösung
- b) frische 0,2%ige Lösung

2. Modus II, 4 Tiere,

- 8 Tage alte 0,1%ige Lösung

3. Modus III, 2 Tiere,

4. Modus IV, 10 Tiere,

- a) frische 0,05%ige Lösung
- b) frische 0,1%ige Lösung

Die nach Modus I und II behandelten Tiere wurden während der Applikationszeit täglich einmal makroskopisch nach Einbringen einer Spur 2%iger Fluoresceinlösung in den Bindehautsack untersucht. Nach Absetzen der Behandlung erfolgte eine Abschlussuntersuchung an der Spaltlampe, ebenfalls nach Anfärbung. Die nach Modus III und IV behandelten Tiere wurden während einer Woche täglich einmal angefärbt und untersucht.

Sämtliche Tiere wurden in der 2. und 3. Woche jeweils zwei- bis dreimal wöchentlich nachuntersucht.

Wirksamkeitsversuche

An 51 Tieren wurde IDU in 10 Versuchsreihen in den angeführten Applikationsformen und Konzentrationen auf seine Wirksamkeit bei einer experimentell erzeugten Herpes-simplex-Infektion der Cornea untersucht.

a) Infektionsmaterial:

Das verwendete Infektionsmaterial, acht Herpes-simplex-Stämme, wurde freundlicherweise von Herrn Prof. Nasemann (Dermatologische Klinik der Universität München) zur Verfügung gestellt. Die überlassenen Stämme hatten eine oder mehrere Passagen auf der Chorionallantois von Hühnerembryonen durchgemacht; über ihre Virulenz war vor Versuchsbeginn nichts bekannt.

b) Erzeugung der experimentellen Keratitis herpetica:

Nach Anästhesie der Augen durch drei- bis viermaliges Eintropfen einer 2%igen Corneainlösung wurde die Cornea mit feiner Kanüle in Gitterform skarifiziert. Bei Versuchsreihe 1 bestand das Gitter aus je 10, bei allen übrigen Serien aus jeweils 3 senkrechten und waagerechten Linien.

Anschließend wurden 1 - 2 Tropfen des suspendierten Infektionsmaterials in den Conjunctivalsack eingeträufelt und durch etwa 30 Sekunden langes leichtes Massieren der geschlossenen Lider gleichmässig in der skarifizierten Hornhaut verteilt.

c) Therapie:

Jeweils das rechte Auge wurde mit IDU behandelt, während das linke als Kontrollauge meist ohne Therapie blieb. Lediglich in der 1. Versuchsreihe wurden 4 von 10 Tieren links mit 1%igen Aureomycin-Tropfen und die restlichen 6 mit physiologischer Kochsalzlösung behandelt.

Die Therapie wurde bei den nach Modus I, II und V behandelten Versuchsreihen so lange fortgesetzt, bis sich die Hornhaut des rechten Auges mit Fluorescein nicht mehr anfärbte. Während der Behandlungszeit wurden alle Augen täglich mit und ohne Anfärbung untersucht und die erhobenen Befunde in Skizzen sowie in einigen typischen Verläufen auch photographisch festgehalten. In den ersten Wochen nach Absetzen der Therapie wurden die Tiere noch 2 bis 3 mal wöchentlich untersucht, wobei besonders auf Rezidive und eine etwa beginnende Encephalitis geachtet sowie der weitere Krankheitsverlauf am unbehandelten Auge verfolgt wurde.

Die Versuchsreihe mit Behandlungs-Modus III und IV wurden meist in der ersten Woche täglich kontrolliert, danach die Injektion wiederholt und die Tiere noch 1 bis 2 weitere Wochen im Abstand von 3 Tagen untersucht.

Bei 17 Tieren wurde nach Absetzen der Therapie zur Rezidivprophylaxe eine Nachbehandlung durchgeführt. Bei Behandlungs-Modus I und II wurden dabei noch weitere drei Tage über jeweils acht Stunden halbstündlich 0,1%ige IDU-Lösung getropft, bei Modus V eine weitere Woche noch 3-mal tgl. 0,1%ige IDU-Salbe in den Conjunctivalsack eingestrichen. Die Tiere, welche die Herpes-

Infektion überstanden und sich in einem guten Allgemeinzustand befanden, wurden am Leben belassen. Die übrigen wurden getötet und die Hornhaut bei- der Augen zur histologischen Untersuchung entnommen.

III. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE UND IHRE BEURTEILUNG

a) Verträglichkeitsversuche

Die Verträglichkeitsversuche verliefen bei allen Applikationsformen unterschied- licher Konzentration sowie bei der Verwendung frischer und 8 Tage alter Lösun- gen zufriedenstellend. Bei den Tropfserien nach Modus I und II kam es nach durchschnittlich zwölfmaligem Tropfen zu einer äusserst schwachen - wohl mechanisch bedingten - Rötung und Schwellung der Lidbindehaut sowohl des Kontrollauges als auch des Versuchsauges, wobei die Reizung des letzteren vielleicht etwas stärker war. Die Bulbi selbst blieben reizfrei, die Pupillen normal weit, die Linsen klar und die Fundi unauffällig.

Beim Behandlungs-Modus III (subconjunctivale Injektion) zeigten die Tiere während der Injektion keine Schmerzreaktionen, das Injektionsmaterial wurde gut resorbiert. Die Augen wiesen 24 Stunden später lediglich eine geringe Rö- tung und mässige Chemosis der Lidbindehaut auf. Die Hornhäute blieben klar und die Bulbi reizfrei.

Bei der Behandlung nach Modus IV (intracorneale Injektion) wurde die 0,05%ige IDU-Lösung besser vertragen als die 0,1%ige. Letztere führte in mehreren Fäl- len zum Zurückbleiben zarterer bis dichter Trübungen im Injektionsgebiet, die sich zwar allmählich aufhellten, aber doch noch nach 2 bis 3 Wochen deut- lich sichtbar waren und manchmal für dauernd bestehen blieben.

b) Wirksamkeitsversuche

Die Ergebnisse der Versuche über die Wirkung von IDU bei einer experimentel- len Herpes-Keratitis sind nachfolgend in Tabellen zusammengefasst und ab- schliessend einige besonders typische Krankheitsverläufe durch Zeichnungen veranschaulicht.

In den Tabellen wurde folgendes berücksichtigt:

1. Die Ausdehnung der Keratitis dendritica zur Zeit des Behandlungsbeginns

- ⊖ , noch keine Zeichen einer herpetischen Keratitis
- (+) , fragliche beginnende Keratitis dendritica
- +
- ++ , flächenhaft ausgedehnte Keratitis dendritica
- +++ , bereits in das Parenchym eingebrochene Herpesinfektion.

2. Einzelheiten über die Art der Therapie in einzelnen Versuchsreihen.
3. Vergleich des Krankheitsverlaufs beider Augen unmittelbar nach Absetzen der Therapie (Abschlussbefund).
4. Abheilungszeitpunkt (Hornhaut nicht mehr mit Fluorescein anfärbbar)
+ Hornhautbefund der betreffenden Seite besser
= seitengleicher Befund.
5. Rezidiv.
6. Herpetische Encephalitis.

Ergebnisse der Behandlung mit 0,1%igen IDU-Tropfen

a) nach Modus I (= tags stündlich, nachts zweistündlich)

Nach Modus I wurden 3 Versuchsreihen (1, 4 und 6) mit insgesamt 22 Tieren behandelt.

Versuchsreihe 1 (10 Tiere) nimmt insofern eine Sonderstellung ein, als die Zeitdauer der Therapie (3 Tage und 3 Nächte) bereits vor Versuchsbeginn ohne Rücksicht auf den Behandlungserfolg festgelegt worden war. Deswegen wurde diese Versuchsreihe in der zusammenfassenden Beurteilung nicht mit berücksichtigt.

Versuchsreihe 1:

Tier	Keratitis v. Behandlg.		Art der Behandlung			Abschluss- befund		E
	re	li	IDU	flu	NaCl	re	li	
Nr. 158	e	e	re	li		-	-	
Nr. 164	(+)	e	re		li		+	
Nr. 166	e	e	re	li		-	-	
Nr. 170	(+)	(+)	re		li	-	-	
Nr. 176	e	(+)	re		li	-	-	
Nr. 180	+	-	re		li	-	-	+
Nr. 161	+	(+)	re		li	-	-	+
Nr. 165	e	e	re	li		-	-	
Nr. 171	(+)	(+)	re		li	-	-	+
Nr. 173	e	(+)	re	li		-	-	+

57 Stunden nach der Inoculation des Infektionsmaterials zeigten die 20 Augen unmittelbar vor Behandlungsbeginn folgenden Befund:

An 9 Augen konnten noch keine Zeichen einer herpetischen Keratitis nachgewiesen werden, 8 Augen zeigten eine fragliche beginnende und 3 Augen bereits eine zarte, typische Dendriticafigur. Gleichzeitig bestand an den meisten Augen eine mässige Iritis; die Irisstrukturen waren verwaschen, die Pupille mehr oder weniger eng. Das rechte Auge der 10 Tiere wurde mit 0,1%iger IDU-Lösung behandelt, während links an 4 Augen der 10 Tiere 1%ige Aureomycintropfen und an 6 Augen physiologische Kochsalzlösung angewendet wurde. Als nach 3 Tagen und 3 Nächten die Behandlung beendet wurde, war der Befund an 7 von 10 mit IDU behandelten Augen im Vergleich zu den mit Aureomycin und physiologischer Kochsalzlösung behandelten Kontrollaugen wesentlich besser.

Rechts hatten sich die dendritischen Effloreszenzen weitgehend zurückgebildet, während es links in 7 Fällen zum Fortschreiten des Krankheitsprozesses in das Hornhautparenchym gekommen war.

48 Stunden nach Absetzen der Therapie zeigten jedoch die meisten Augen, unabhängig von der Behandlungsart eine erhebliche Verschlechterung des Hornhautbefundes mit starkem Reizzustand, flächenhaften Defekten des Epithels und tiefer Keratitis. Der Krankheitsprozess war durch IDU nur vorübergehend günstig beeinflusst worden. Ob als Ursache für diese schweren Krankheitsverläufe eine besonders grosse Virulenz oder eine zu ausgedehnte Skarifikation der Hornhaut anzunehmen ist, muss offen bleiben. Bei 4 von 5 mit demselben Virusstamm beimpften Tieren trat eine tödliche Encephalitis ein.

Bei der Entnahme der Hornhäute fanden sich auch bei den Tieren mit schwersten Hornhauttrübungen die tieferen Augenabschnitte unverändert.

Versuchsreihe 4 (6 Tiere)

37 Stunden nach der Beimpfung zeigten die 12 Augen vor Therapiebeginn folgenden Befund:

Bei 3 Augen war die Hornhaut mit Fluorescein nicht anfärbbar, 4 Augen zeigten mehr oder weniger ausgedehnte Epitheldefekte mit fraglichen dendritischen Ausläufern, 3 Augen zeigten zarte aber typische dendritische Bäumchen und 2 Augen liessen eine bereits flächenhaft ausgedehnte Dendriticafigur erkennen. Bei allen Augen hatte sich eine mässige Iritis ausgebildet.

Die rechten Augen wurden mit IDU-Tropfen behandelt, die linken blieben zur Kontrolle unbehandelt. Nach 5 Tagen wurde die Therapie abgesetzt. Unter der Behandlung waren 5 von 6 Versuchsaugen abgeheilt, d.h. die Hornhaut war mit Fluorescein nicht mehr anfärbbar.

Tabelle 2 (Ergebnisse der Versuchsreihen 4 und 6)

	Tier	Keratitis v. Behandlg.		Abschluss- befund		Abheilung		Rezidiv		E
		re	li	re	li	re	li	re	li	
V.R. 4	Nr. 108	●	(+)	+		3. Tag	11. Tag			
	Nr. 110	(+)	●	+		3. Tag	13. Tag			
	Nr. 112	(+)	(+)	+		3. Tag				
	Nr. 107	●	+	+		3. Tag	13. Tag	+		+
	Nr. 109	+	+	=	=			+		+
	Nr. 111	++	++	+		3. Tag		+		+
V.R. 6	Nr. 113	++	(+)	+		3. Tag				+
	Nr. 115	(+)	(+)	+		3. Tag				+
	Nr. 117	●	(+)	+		5. Tag				
	Nr. 114	(+)	(+)	=	=					
	Nr. 116	++	+++	+		4. Tag				
	Nr. 118	++	++	+		4. Tag				

2 Versuchsaugen zeigten jedoch zentral gelegene, dichtere weiss-graue Trübungen (Abb. 1: Krankheitsverlauf von Tier Nr. 109). Die Kontrollaugen liessen dagegen ein stetiges Fortschreiten des Krankheitsprozesses erkennen. In 2 Fällen kam es zu einem Einbruch in die tiefen Parenchymschichten der Hornhaut.

3 Kontrollaugen heilten etwa 2 1/2 Wochen nach der Beimpfung spontan unter stärkerer Narbenbildung ab.

48 Stunden nach Absetzen der IDU-Behandlung zeigten 3 Versuchsaugen ein schweres Herpesrezidiv, so dass der Befund des Versuchsauges wesentlich schlechter war als der des unbehandelten Kontrollauges. Bei 3 Tieren trat eine tödliche Enzephalitis ein. Die übrigen überstanden die Infektion gut, bei ihnen kam es weder zu Rezidiven dieser Hornhautentzündung noch zur Enzephalitis.

Krankheitsverlauf von Tier Nr. 109:

Mit Rezidiv und zentraler plaquesartiger Trübung des Versuchsauges.
 Behandlung: tags und nachts 0,1%ige IDU-Tropfen

VERSUCHSAUGE

KONTROLLAUGE



vor Behandlungsbeginn



1. Behandlungstag



2. Behandlungstag



3. Behandlungstag



2. Tag nach Behandlungsbeendigung



7. Tag nach Behandlungsbeendigung



ABBILDUNG 1

Versuchsreihe 6 (6 Tiere)

Vor Therapiebeginn, 49 Stunden nach der Beimpfung, zeigten die 12 Augen folgenden Befund:

1 Auge war nicht mit Fluorescein anfärbbar und völlig reizfrei, 6 Augen zeigten eine Keratitis superficialis punctata, 4 Augen liessen flächenhaft ausgedehnte herpetische Effloreszenzen erkennen und bei einem Auge war der Krankheitsprozess bereits in die Tiefe fortgeschritten. Bei 5 Tieren bestand eine erhebliche Begleitiritis, die Irisstrukturen waren verwaschen, die Pupillen mehr oder weniger eng. Die Behandlung erfolgte über 5 Tage und wurde dann abgesetzt. In dieser Zeit waren bei 5 von 6 Versuchsaugen die dendritischen Effloreszenzen völlig verschwunden (Abb. 2: Krankheitsverlauf von Tier Nr. 113), jedoch zeigten 3 mit IDU behandelten Corneae plaquesartige, dichtere grau-weiße Ablagerungen im Hornhautzentrum, so dass nur bei den restlichen 3 Augen die abgeheilte Hornhaut klar war.

Während einer Nachbeobachtungszeit von vier Wochen traten bei dieser Versuchsreihe nach einer 3-tägigen Nachbehandlung (tagsüber halbstündlich 0,1%ige IDU-Tropfen) keine Rezidive auf. Bei 2 Tieren kam es zur Encephalitis.

b) Nach Modus II (= tags halbstündlich 0,1%ige IDU-Tropfen, nachts keine Therapie)

wurden die Versuchsreihen 5 und 7 (insgesamt 12 Tiere) behandelt.

Versuchsreihe 5 (6 Tiere)

Vor Behandlungsbeginn, 37 Stunden nach der Beimpfung, zeigten von 12 Augen 3 noch keinerlei Zeichen einer Keratitis herpetica, 8 eine fragliche beginnende Keratitis dendritica, 3 zarte typische herpetische Effloreszenzen und ein Auge ein flächenhaft ausgedehntes dendritisches Bäumchen.

Die rechten Augen wurden 5 Tage lang mit 0,1%igen IDU-Tropfen behandelt, die linken Augen blieben zur Kontrolle unbehandelt. Nach Beendigung der Therapie hatte sich der Hornhautbefund aller Versuchsaugen im Vergleich zu dem der Kontrollaugen wesentlich gebessert. 5 mit IDU behandelte Versuchsaugen färbten sich mit Fluorescein nicht mehr an, die Hornhäute waren klar (Abb. 3: Krankheitsverlauf von Tier Nr. 101). Am unbehandelten linken Auge erfolgte bei einem Tier 6 Tage nach der Beimpfung eine spontane Abheilung des Hornhautprozesses, bei den übrigen Kontrollaugen war der herpetische Prozess in die tiefen Hornhautschichten eingebrochen. Bei 2 Tieren kam es 48 Stunden nach Behandlungsende zu einem Herpesrezidiv an der rechten Cornea und später zur tödlichen Encephalitis.

Krankheitsverlauf von Tier Nr. 113:

Die Hornhaut des Versuchsauges heilte völlig klar ab.
Behandlung: tags und nachts 0,1%ige IDU-Tropfen

VERSUCHSAUGE



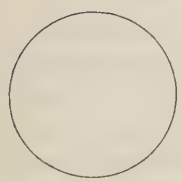
vor Behandlungsbeginn



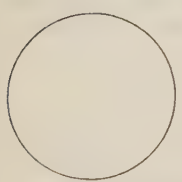
1. Behandlungstag



2. Behandlungstag



3. Behandlungstag



4. Tag nach Behandlungsbeendigung

KONTROLLAUGE



ABBILDUNG 2

Tabelle 3 (Versuchsergebnisse der Serien 5 und 7)

	Tier	Keratitis v. Behandlg.		Abschluss- befund		Abheilung		Rezidiv		E
		re	li	re	li	re	li	re	li	
V.R. 5	Nr. 101	+	+	+		6. Tag				
	Nr. 103	(+)	o	+		5. Tag				
	Nr. 105	++	o	+				+		+
	Nr. 102	(+)	o	+		5. Tag				
	Nr. 104	(+)	(+)	+		4. Tag	6. Tag			
	Nr. 106	+	(+)	+		4. Tag		+		+
V.R. 7	Nr. 119	+	+++	+						
	Nr. 123	o	+	+		3. Tag				
	Nr. 125	++	(+)	+		3. Tag	9. Tag	+		
	Nr. 121	(+)	++	+		4. Tag	16. Tag			
	Nr. 122	+	+	+		4. Tag	12. Tag			
	Nr. 124	(+)	(+)	+		2. Tag	14. Tag	+		

Versuchsreihe 7 (6 Tiere)

59 Stunden nach der Beimpfung zeigten die 12 Augen vor Therapiebeginn folgende Befunde:

1 Auge war noch unauffällig, 4 Augen wiesen eine Keratitis superficialis punctata, 4 Augen eine typische zarte Dendriticafigur und 2 Augen ausgedehnte flächenhafte Effloreszenzen auf. In einem Falle war der herpetische Prozess bereits in die tieferen Parenchymschichten der Hornhaut eingebrochen.

Nach Behandlungstagen wurde die IDU-Therapie abgesetzt. 5 der 6 rechten Versuchsaugen zeigten keine Herpesbäumchen mehr, bei 4 Augen hatten sich aber mehr oder weniger ausgedehnte, zentral gelegene, plaquesartige Hornhauteinlagerungen gebildet (Abb. 4: Krankheitsverlauf von Tier Nr. 119). 4 von 6 Kontrollaugen heilten zwischen 13 und 20 Tagen nach der Beimpfung spontan ab. Herpesrezidive der mit IDU behandelten Hornhäute waren bis zu 3 Wochen nach Beendigung der Therapie bei einer 3-tägigen Nachbehandlung (halbstündlich tagsüber 0,1%ige IDU-Tropfen) nicht zu beobachten. Am unbehandelten linken Auge kam es dagegen 2 Wochen nach der Spontanabheilung in 2 Fällen zu einem solchen. Ein Tier starb an Encephalitis.

Ergebnisse der subconjunctivalen Injektionsbehandlung = Modus III

In dieser Art wurden die Versuchsreihen 2 und 9 (insgesamt 6 Tiere) behandelt.

Krankheitsverlauf von Tier Nr. 101:

Die Hornhaut des Versuchsauges heilte völlig klar ab.
Behandlung: tags halbstündlich 0,1%ige IDU-Tropfen

VERSUCHSAUGE

KONTROLLAUGE



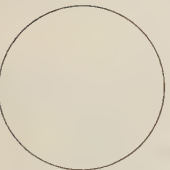
vor Behandlungsbeginn



1. Behandlungstag



3. Behandlungstag



4. Behandlungstag

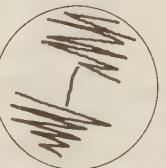


ABBILDUNG 3

Tabelle 4 (Ergebnisse der Versuchsreihen 2 und 9)

Tier	Keratitis v. Behandlg.		Behandlung		Abschluss- befund		Abheilung		Rezidiv	
	re	li	re	li	re	li	re	li	re	li
Nr. 160	++	+	IDU	NaCl	+		8. Tag	22. Tag		
V.R.Nr. 163	+	++	NaCl	IDU		+		8. Tag		
2 Nr. 169	++	+++	NaCl	IDU	+		22. Tag			
Nr. 132 (+)		o	IDU	o	+		7. Tag	11. Tag		
V.R.Nr. 135	+	++	IDU	o	+		11. Tag	16. Tag		+
9 Nr. 136	++	+	IDU	o		+		16. Tag		+

Versuchsreihe 2 (3 Tiere)

6 Tage nach der Inoculation des Infektionsmaterials waren an den 6 Augen vor der 1. Injektion folgende Befunde zu erheben:

2 Augen zeigten eine zarte typische Dendriticafigur, 3 Augen bereits eine flächenhaft ausgedehnte und bei einem Auge war der herpetische Prozess bereits in die Tiefe fortgeschritten. Die 3 Augen, die beim Seitenvergleich den wesentlich schlechteren Befund aufwiesen, wurden mit IDU-Injektionen behandelt, die 3 anderen zur Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung. Während der Injektion liessen die Tiere keine Schmerzreaktionen erkennen. Das Injektionsmaterial wurde gut resorbiert. Bereits 24 Stunden nach der 1. Injektion konnte eine deutliche Verkleinerung der dendritischen Effloreszenzen an den mit IDU behandelten Augen festgestellt werden. 4 Tage nach der 2. Injektion heilten 2 der 3 mit IDU behandelten Augen ab. Dass das 3. Auge auf diese Behandlung nicht ansprach, dürfte durch den bereits vor Therapiebeginn bestehenden Einbruch des herpetischen Prozesses in die tiefen Schichten des Hornhautparenchyms zu erklären sein. Bei 2 mit Kochsalzinjektionen behandelten Augen kam es unter erheblicher Narbenbildung etwa 3 bis 4 Wochen nach der Beimpfung zur Abheilung.

Versuchsreihe 9 (3 Tiere)

3 Tage nach der Beimpfung, vor Behandlungsbeginn, zeigten die 6 Augen folgenden Befund:

1 Auge war noch nicht anfärbbar und reizfrei, 1 Auge liess auf eine beginnende Keratitis herpetica schliessen, 2 Augen zeigten zarte typische dendritische Bäumchen und bei 2 Augen war die dendritische Figur bereits flächenhaft ausgedehnt. Die rechten Augen erhielten je 2 IDU-Injektionen subconjunctival im Abstand von 3 Tagen, die linken Augen blieben zur Kontrolle unbehandelt. 8 bis 13 Tage nach der 1. IDU-Injektion waren die Corneae von 2 Tieren rechts nicht mehr anfärbbar (Abb. 5: Krankheitsverlauf von Tier Nr. 135); beim 3. Tier bestand bereits vor

Krankheitsverlauf von Tier Nr. 119:

Plaquesartige Parenchymeinlagerungen bei sonst völlig reizfrei gewordener Cornea des Versuchsauges.

Behandlung: tags halbstündlich 0,1%ige IDU-Tropfen

VERSUCHSAUGE



vor Behandlungsbeginn



1. Behandlungstag



2. Behandlungstag



5. Behandlungstag

KONTROLLAUGE



ABBILDUNG 4

Krankheitsverlauf von Tier Nr. 135:

Die Hornhaut des Versuchsauges heilte völlig klar ab.

Behandlung: subconjunctivale Injektion von 0,1%iger IDU -Lösung

VERSUCHSAUGE

KONTROLLAUGE



vor Behandlungsbeginn



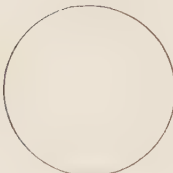
2 Tage nach der 1. Injektion



2 Tage nach der 2. Injektion



7 Tage nach der 2. Injektion



9 Tage nach der 2. Injektion



Behandlungsbeginn eine flächenhaft ausgedehnte Keratitis dendritica, so dass es trotz der beiden Injektionen zu einem Einbruch in die tiefen Parenchymschichten der Hornhaut kam. Links kam es an allen 3 Augen 3 Wochen nach der Beimpfung zur Spontanheilung, jedoch trat 2-mal eine Woche später ein Herpesrezidiv auf.

Ergebnisse der intracornealen Injektionsbehandlung = Modus IV

Tabelle 5 (Ergebnisse der Versuchsreihen 3 und 10)

	Tier	Keratitis v. Behandlg.		Behandlung		Abschluss- befund		Abheilung	
		re	li	re	li	re	li	re	li
V.R. 3	Nr. 100	++	+++	NaCl	IDU	=	=	8. Tag	8. Tag
	Nr. 167	+++	+++	NaCl	IDU		+		
	Nr. 174	+	+	NaCl	IDU	+		8. Tag	
V.R. 10	Nr. 133	+	++	IDU	ø	+		11. Tag	16. Tag
	Nr. 134	++	+	IDU	ø	=	=	11. Tag	18. Tag
	Nr. 137	(+)	++	IDU	ø		+	11. Tag	18. Tag

Versuchsreihe 3 (3 Tiere)

Die 6 Augen zeigten 6 Tage nach der Beimpfung unmittelbar vor Therapiebeginn folgende Befunde:

Bei 3 Augen war der herpetische Prozess bereits in die tiefen Schichten der Cornea eingebrochen, an einem Auge bestand eine typische flächenhafte dendritische Figur, bei 2 Augen war sie nur sehr zart ausgebildet.

Die 3 linken Augen erhielten eine intracorneale IDU-Injektion (0,1%ig), die rechten physiologische Kochsalzlösung in die Hornhaut injiziert. 24 Stunden nach der Injektion schien eine gewisse Besserung des Hornhautbefundes der Versuchsaugen einzutreten. Bei einem Tier verschwanden die dendritischen Effloreszenzen der Cornea vollständig, bei den beiden anderen mit IDU behandelten Augen war das endgültige Behandlungsergebnis aber nicht überzeugend. 2 Kontrollaugen heilten spontan ab.

Versuchsreihe 10 (3 Tiere)

Vor Therapiebeginn, 3 Tage nach der Beimpfung, wurden folgende Befunde erhoben:

An einem Auge bestand eine fragliche beginnende Keratitis dendritica, 2 Augen zeigten zarte typische Dendriticafiguren, bei den restlichen Augen war der Prozess bereits flächenhaft ausgedehnt. Die rechten Augen wurden als Versuchsaugen mit

Krankheitsverlauf von Tier Nr. 137:

Massive Trübung innerhalb des Injektionsgebiets.

Behandlung: intracorneale Injektion von 0,1%iger IDU-Lösung

VERSUCHSAUGE

KONTROLLAUGE



vor Behandlungsbeginn



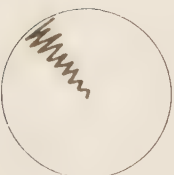
2 Tage nach der 1. Injektion



1 Tag nach der 2. Injektion



2 Tage nach der 2. Injektion



8 Tage nach der 2. Injektion



ABBILDUNG 6

Krankheitsverlauf von Tier Nr. 129:

Die Hornhaut des Versuchsauges heilte völlig klar ab.

Behandlung: 5-mal tgl. IDU-Salbe

VERSUCHSAUGE

KONTROLLAUGE



vor Behandlungsbeginn



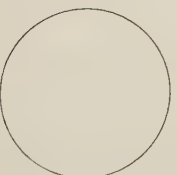
2. Behandlungstag



3. Behandlungstag



6. Behandlungstag



8. Behandlungstag



ABBILDUNG 7

2 intracornealen 0,1%igen IDU-Injektionen im Abstand von 3 Tagen behandelt.

Die Keratitis dendritica bildete sich zwar bei allen 3 Tieren rechts nach der 2. intracornealen Injektion zurück, diese selbst hinterliess aber mehr oder weniger dichte Trübungen im Injektionsgebiet (Abb. 6; Krankheitsverlauf von Tier Nr. 137), die sich zwar allmählich aufhellten, bei der letzten Untersuchung (3 Wochen nach der 1. Injektion) aber noch deutlich zu erkennen waren. An den linken Augen aller 3 Tiere kam es auch ohne Behandlung zur Abheilung der experimentellen Keratitis herpetica.

Wie diese orientierenden Versuche an den 6 Tieren zeigten, kommt klinisch eine intracorneale IDU-Anwendung wegen der Möglichkeit des Zurückbleibens von Hornhauttrübungen im Gefolge der Wirkstoffinjektion nicht in Betracht.

Ergebnisse der Behandlung mit IDU-Salbe

= Modus V

Diese Art der IDU-Applikation wurde in Versuchsreihe 8 an 5 Tieren vorgenommen.

Tabelle 6 (Ergebnisse der Versuchsreihe 8)

Tier	Keratitis v. Behandlg.		Abschluss- befund		Abheilung		Rezidiv	
	re	li	re	li	re	li	re	li
Nr. 126	++	(+)	+		3. Tag	15. Tag		
Nr. 128	(+)	(+)	+		2. Tag	15. Tag		
Nr. 129	++	(+)	+		8. Tag	15. Tag		
Nr. 130	++	+	+		6. Tag	12. Tag		+
Nr. 131	+	(+)	+		5. Tag	17. Tag		+

60 Stunden nach der Beimpfung zeigten die 10 Augen vor Behandlungsbeginn folgenden Befund:

5 Augen wiesen eine eben beginnende Keratitis dendritica auf, bei 2 Augen war diese zart, aber schon typisch, bei 3 Augen bereits flächenhaft ausgebildet.

Die 0,1%ige IDU-Salbe wurde eine Woche lang 5-mal tgl. in 2 1/2 stündigen Abständen in den Conjunctivalsack des rechten Auges eingebracht, das linke Auge blieb unbehandelt.

Die Corneae der Versuchsaugen heilten zwischen dem 2. und 8. Tag nach Therapiebeginn ohne Narbenbildung ab (Abb. 7; Krankheitsverlauf von Tier Nr. 129). Nach einer 7-tägigen Nachbehandlung (3-mal tgl. IDU-Salbe) konnten auch nach einem Monat keine Herpesrezidive festgestellt werden. Links kam es 3 bis 4 Wochen nach der Infektion bei allen 5 Augen zur spontanen Abheilung des Hornhautprozesses unter zarter Narbenbildung.

Zusammenfassende Beurteilung der Ergebnisse

Die folgende Tabelle zeigt eine Zusammenstellung der an 41 Kaninchen mit experimenteller Keratitis herpetica durchgeführten Wirksamkeitsversuche:

V = mit IDU behandeltes Versuchsauge

K = unbehandeltes oder mit physiologischer Kochsalzlösung behandeltes Kontrollauge.

Die Abheilungszeit wurde in Tagen angegeben und gibt die Mittelwerte wieder.

Behandlg. Art	Anzahl der Tiere	Erkrankungsverlauf									
		Abheilungs- zeit in Tagen		Abheilung ohne Narben		Abheilung mit Narben		keine Abheilung		Rezidiv	
		V	K	V	K	V	K	V	K	V	K
Modus I	12	3,4	12,3	5	0	5	3	2	9	3	0
Modus II	12	4,0	11,2	6	2	4	3	2	7	2	2
Modus III	6	8,5	17,4	4	2	0	3	2	1	0	2
Modus IV	6	10,3	13,6	0	1	4	4	2	1	0	0
Modus V	5	4,8	14,8	5	0	0	5	0	0	0	2

Wie die Übersichtstabelle zeigt, waren die besten Behandlungsergebnisse durch Salbenanwendung (= Modus V) zu erzielen. Die Behandlungszeit war zwar verglichen mit den Versuchsreihen, bei denen 0,1%ige IDU-Lösung getropft wurde, um durchschnittlich 24 Stunden länger, jedoch heilten alle Versuchsaugen ohne jede Komplikation, wie Narbenbildungen, Einlagerungen in die Parenchymschichten der Cornea oder Herpesrezidive ab. Bei der Verwendung von IDU-Lösung als Augentropfen erwies sich die tags- und nachtsüber durchgeführte Applikationsweise (Modus I) der nur tagsüber halbstündig durchgeführten Anwendungsform überlegen (Modus II); die Abheilung trat um durchschnittlich 16 Stunden früher ein.

Bei 3 Versuchsreihen (18 Tiere) wurde eine ungefähr 6 Monate gelagerte Charge der IDU-Substanz verwendet. In diesen Serien kam es an den Versuchsaugen in etwa der Hälfte der Fälle zu zentral gelegenen, plaquesartigen Trübungen der Cornea bei sonst völlig reizfrei gewordenen Augen. In einigen Fällen war eine Exulceration dieser Plaques mit erneutem erheblichem Reizzustand des Auges und Haarausfall in seiner Umgebung zu beobachten. Ein über längere Zeit beobachtetes Tier zeigte eine vom Limbus ausgehende, von allen Seiten auftretende starke Vaskularisation der Hornhaut. Später wurde das Auge wieder reizfrei, die Gefäßeinsprossung blieb aber bestehen.

Bei der Untersuchung an der Spaltlampe stellten sich diese Plaques als zentrale,

Zeitpunkt hinaus weiterbehandelt wurden.

In jenen eigenen Versuchsreihen, bei denen die Therapie abgesetzt wurde, sobald sich die Hornhäute oder Versuchsaugen mit Fluorescein nicht mehr anfärbten, kam es an 4 von 10 abgeheilten Augen zu Herpesrezidiven. Unter den Tieren, bei denen eine Nachbehandlung durchgeführt wurde, konnten dagegen während Nachbeobachtungszeiten bis zu 4 Wochen nach Therapiebeendigung keine Rezidive festgestellt werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In tierexperimentellen Untersuchungen an 71 Kaninchen wurde die Wirkung von 5-Jod-2-Desoxyuridin (IDU) auf die experimentelle Keratitis herpetica überprüft.

Die Untersuchungen wurden angeregt durch erste Beobachtungen von KAUFMAN und Mitarbeitern über einen sehr guten Effekt dieses Wirkstoffes bei herpetischen Hornhautentzündungen. Bei den eigenen Versuchen wurde IDU als 0,1%ige Lösung in Form von Augentropfen, subconjunctivalen und intracornealen Injektionen sowie als 0,1%ige Augensalbe verwendet.

Die eigenen Tierversuche bestätigen weitgehend die günstigen Beobachtungen von KAUFMAN, NESBURN und MALONEY sowie von CORWIN, OKUMOTO, THYGESON und JAWETZ und führten im einzelnen zu folgenden Ergebnissen:

1. 0,1%ige IDU-Augentropfen und subconjunctivale Injektionen sowie die 0,1%ige IDU-Augensalbe wurden bei häufiger, langfristiger Anwendung (über Tage bis Wochen) ohne unerwünschte Nebenerscheinungen vertragen. Lediglich eine ältere Charge der Tropflösung führte zu unschriebenen, plaquesartigen Hornhauttrübungen, die wohl als Wirkstoffeinlagerungen aufzufassen waren. Aus diesem Grunde ist die Anwendung einer stets frischen Wirkstofflösung erforderlich. Intracorneale Injektionen einer 0,1%igen IDU-Lösung ließen bei einigen Tieren zartere, teils auch dichtere Hornhauttrübungen im Injektionsgebiet zurück; diese Applikationsform kommt daher für die klinische IDU-Anwendung nicht in Betracht.
2. Sowohl 0,1%ige IDU-Augentropfen als auch vor allem die Salbe gleicher Konzentration führten vielfach zu einer eindrucksvollen Abheilung der experimentellen Herpes-Keratitis innerhalb einiger Tage. An den unbehandelten Kontrollaugen erfolgte eine Ausheilung des Krankheitsprozesses manchmal spontan; dann aber immer wesentlich später als unter IDU-Anwendung und meist unter Zurücklassung ausgedehnter Narben. Häufig kam es an den unbehandelten Augen jedoch öfter zu einem Einbruch des herpetischen Krankheitsprozesses in das

Hornhautparenchym als unter lokaler IDU-Anwendung.

Subconjunctivale Injektionen der 0, 1%igen IDU-Lösung waren bei noch nicht zu weit fortgeschrittener oberflächlicher Herpes-Keratitis ebenfalls wirksam, der Wirkung von Tropfen und Salbe jedoch nicht überlegen.

3. Ein Absetzen der IDU-Behandlung unmittelbar nach Abheilung der Herpes-Keratitis führte mehrfach zum Auftreten von Rezidiven nach einigen Tagen bis Wochen. Solche Rezidive waren dann nicht zu beobachten, wenn die IDU-Behandlung noch mehrere Tage über den Abheilungszeitpunkt der Keratitis hinaus fortgesetzt wurde.
4. Soweit die relativ geringe Zahl der Versuche mit 0, 1%iger IDU-Salbe bereits Schlüsse zulässt, scheint diese Applikationsform die zweckmässigste und wirksamste zu sein.
5. Die eigenen Tierversuche bestätigen damit die bisher vorliegenden einzelnen Beobachtungen in dieser Richtung und lassen Behandlungsversuche der herpetischen Keratitis beim Menschen und hier vor allem der Keratitis dendritica aussichtsreich erscheinen.

VI. SCHRIFTTUMSÜBERSICHT

1. CORWIN M.E., M. OKUMOTO, PH. THYGESON and E. JAWETZ:
"A Double Blind Study of the 5-Iodo-2-desoxyuridine on Experimental Herpes-Simplex-Keratitis"
A.M.A. Arch. Ophth. 55, 225 (1963)
2. KAUFMAN H.E., A.B. NESBURN and E.D. MALONEY:
"IDU Therapie of Herpes Simplex"
A.M.A. Arch. Ophth. 67, 582 (1962)
3. KAUFMAN H.E.:
"Clinical Cure of Herpes Simplex Keratitis by 5-Iodo-2-desoxyuridine"
A.M.A. Arch. Ophth. 68, 235 (1962)
4. KAUFMAN H.E. and E.D. MALONEY:
"Experimental Herpes Simplex Keratitis: Effect of Corticosteroids and Epithelial Curettage"
A.M.A. Arch. Ophth. 68, 396 (1962)
5. THIEL R. und A. WACKER:
"Behandlung der Keratitis herpetica mit Thymin-analogen Verbindungen"
Klin. Mbl. Augenheilk. 141, 94 (1962)

Dem Direktor der Universitätsaugenklinik, Herrn Professor Dr. W. ROHRSCHEIDER danke ich herzlich für die Erlaubnis zur Benutzung der Einrichtungsgegenstände seiner Klinik.

Herrn Professor Dr. H. J. KÜCHLE spreche ich meinen aufrichtigen Dank für die Überlassung des Themas sowie seine Unterstützung bei der Durchführung der Versuche und Abfassung der Arbeit aus.

L E B E N S L A U F

Als Tochter des Rechtsanwalts Dr. jur. Karl Tauschinsky und seiner Ehefrau Dr. jur. et phil. Lotte, geb. Kober, wurde ich am 28.6.1936 in Gablonz, Sudetengau, geboren.

Dort trat ich 1942 in die Volksschule ein. Nach Kriegsende und der Flucht besuchte ich seit Herbst 1947 die Oberrealschule in Kronach. Die Reifeprüfung legte ich an der Oberrealschule in Bayreuth im Sommer 1956 ab.

Im Wintersemester 56/57 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität in Erlangen. Nach einem Semester an der Universität in Wien immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im Sommer 1959 legte ich hier das Physikum, im Herbst 1962 das Staatsexamen ab.

Seit Januar 1963 arbeite ich als Medizinalassistentin an der Augenklinik der Universität München.

